

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

КОСТЮК ВІКТОР ЮРІЙОВИЧ

УДК 616.718.1/3 – 006.04 – 089.843

**ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ КІСТОК ТАЗА**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

Науковий керівник доктор медичних наук
Дедков Анатолій Григорович,
Національний інститут раку МОЗ України,
завідувач науково-дослідного відділення
онкоортопедії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук
Захаричев Валерій Дмитрович,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри онкології

доктор медичних наук, професор
Філіпенко Володимир Акимович,
Державна установа «Інститут патології хребта
та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України»,
керівник відділу патології суглобів

Захист відбудеться «12» серпня 2020 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «10» липня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
канд. мед. наук

Лаврик Г.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Первинні злоякісні пухлини кісток у структурі онкологічних захворювань в країнах Європи складають 0,2–0,3 випадка на 100 тис. населення (А. Redondo et al., 2017), з них 16,2 % пухлини кісток таза (Н. Sugiyama et al., 2018).

За даними Національного канцер-реєстру України, у 2017 р. первинні злоякісні пухлини кісток діагностовано у 348 осіб (57 з них діти); не прожили 1-го року з вперше виявлених 33 % пацієнтів (О.О. Колеснік, З.П. Федоренко, 2019). Зазвичай, більшість хворих на пухлини кісток таза запізно звертаються за спеціалізованою медичною допомогою, з пухлинами великих розмірів, що значно ускладнює радикальне лікування (Q. Fan et al., 2019; Э.Р. Мусаев, 2009).

В 60–90-ті роки ХХ ст. у хворих на пухлини кісток таза, зокрема при ураженнях клубової та сідничної кісток, виконували резекцію з видаленням нижньої кінцівки – міжздухвинно-черевну ампутацію (МЧА). Вагомий внесок в хірургічне лікування пухлин кісток таза зробили вітчизняні науковці І.Т. Книш і Б.О. Толстоп'ятов (1981), які запропонували нові хірургічні доступи та модифікації існуючих хірургічних методик, а також академік О.О. Корж (1979), який довів, що у хворих на пухлини кісток таза органозберігаючі хірургічні методики – міжчеревно-здухвинні резекції (МЧР) демонструють вагомий функціональні результати, що не поступаються ампутаціям чи екзартикуляціям за онкологічними показниками.

Сучасна тактика лікування (проведення передопераційної хіміотерапії, променевої терапії) та обсяг оперативного втручання при злоякісних пухлинах кісток визначаються морфологічною структурою пухлини, розмірами та локалізацією (R. Henshaw, 2017; И.Р. Аглуллин и соавт., 2014).

З початку 2000-х років в спеціалізованих клініках почали виконувати МЧР із збереженням нижньої кінцівки при таких самих локалізаціях. Водночас, збільшення кількості означених втручань призвело до підвищення частоти локальних рецидивів та ускладнень, що потребувало повторних операцій, у т. ч. ампутацій, виконання яких більш травматичне унаслідок попереднього хірургічного лікування (Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, 2010; Р. Tunn et al., 2007). Автори наводять дані про недоцільність збереження кінцівки через неможливість її нормального функціонування. На їхню думку, збереження кінцівки не повинно бути самоціллю, особливо при загрозі порушення онкологічних принципів виконання радикальних операцій (G.E. Mason et al., 2013).

Дослідникам необхідно проводити статистичний аналіз зв'язків між факторними і результативними ознаками (причинно-наслідковий зв'язок), визначення залежності паралельних змін кількох ознак від будь-якої третьої величини. Всебічний зв'язок між професією, умовами праці, статтю, шкідливими звичками, супутньою патологією тощо та прогнозом перебігу захворювання є підставою для індивідуалізації лікування та медико-соціальних рекомендацій для пацієнтів (В.З. Кучеренко, 2007).

У пацієнтів з надлишковою масою тіла при ендопротезуванні як колінного, так і тазостегнового суглоба, крім поверхневих і глибоких інфекцій, нестабільності протеза і перипротезних переломів, існує проблема загоєння післяопераційної рани, ризик пошкодження нервів і судин, а також висока ймовірність повторних хірургічних втручань (А.В. Корыткін, 2015).

Стрімкий розвиток комп'ютерних технологій в медицині відкриває нові можливості покращення результатів хірургічного лікування. Метод скінчених елементів дозволяє дослідити поведінку як імплантованих конструкцій (апаратів зовнішньої фіксації, пластин, інтрамедулярних стрижнів, ендопротезів та ін.), так і власних тканин (кісток, хрящів, зв'язково-капсульного апарату), що дає можливість прогнозувати очікувані результати функціонування складних біомеханічних комплексів (О.Є. Вирва, 2017; Т. Iqbal et al., 2017; В.А. Філіпенко та співавт., 2016; І.А. Lazarev et al., 2015).

Обмежена кількість біомеханічних досліджень з визначенням поведінки системи «ендопротез–кістка» для обґрунтованого підходу до реконструкції тазового кільця металополімерною конструкцією після радикальних резекцій стало мотивацією для проведення цього дослідження.

Наразі в літературі немає обґрунтованих даних щодо факторів, які можуть впливати на якість життя хворих на пухлини кісток таза. Отже, викладене свідчить про актуальність теми дослідження та необхідність всебічного аналізу накопиченого досвіду для подальшого вдосконалення хірургічного лікування хворих на пухлини кісток таза.

Мета дослідження: підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами кісток таза шляхом визначення оптимальних показань до органозберігаючого лікування чи ампутації та використання удосконаленої методики реконструкції тазового кільця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку на тему «Розробка та удосконалення методик хірургічного лікування хворих на пухлини кісток тазового пояса» (шифр теми ВН.14.01.07.164-16; номер державної реєстрації 0116U002407; роки виконання 2016–2018 рр.).

Завдання дослідження

1. Визначити фактори, що можуть впливати на частоту ускладнень та результати хірургічного лікування у хворих на пухлини кісток таза після міжздухвинно-черевної резекції.

2. На основі кореляційного аналізу розробити математичну модель прогнозування ускладнень міжздухвинно-черевної резекції та створити систему відбору хворих для їх виконання.

3. Шляхом біомеханічного експерименту обґрунтувати надійність методики реконструкції тазового кільця металополімерною конструкцією після основних 4 типів міжчеревно-здухвинних резекцій.

4. Вивчити та порівняти якість життя хворих на злоякісні пухлини кісток таза після міжздухвинно-черевної резекції та міжздухвинно-черевної ампутації.

Об'єкт дослідження: результати хірургічного лікування хворих на злоякісні пухлини кісток тазового пояса.

Предмет дослідження: методики хірургічного лікування хворих на злоякісні пухлини кісток таза, ускладнення, якість життя.

Методи дослідження: променеві (рентгенографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ангіографія (3D-реконструкція), морфологічні, статистичні, комп'ютерне програмування, біомеханічне комп'ютерне моделювання; оцінка якості життя (функціональний стан нижньої кінцівки (шкала Musculo Skeletal Tumor Staging System (MSTS), W.F. Enneking, 1993) (для органозберігаючих), рівень функціональної незалежності за шкалою FIM (J.M. Linacre, 1994), рівень болю за візуально-аналоговою шкалою (Н.М. McCormack, 1998).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше систематизовано сукупність факторів, що впливають на результати міжздухвинно-черевної резекції у хворих на злоякісні пухлини кісток таза, та обгрунтовано їх значення.

Вперше за результатами математичного моделювання розроблено алгоритм вибору оптимальної тактики хірургічного лікування хворих на пухлини кісток таза.

Вперше на підставі експериментальних біомеханічних досліджень поведінки системи «ендопротез–кістка» науково обгрунтовано доцільність та перспективність використання металополімерної конструкції при реконструктивних втручаннях для різних типів МЧР за Enneking.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в табличному процесорі Microsoft Office Excel автоматизовану систему «Модель ймовірності повторного хірургічного втручання після реконструктивної операції у хворих на пухлини кісток таза для відбору хворих на органозберігаюче лікування». Оптимізовано спосіб реконструкції тазового кільця металополімерною конструкцією на основі дослідження поведінки біомеханічної системи «ендопротез–кістка» під навантаженням при різних типах міжчеревно-здухвинних резекцій.

На основі експериментальних досліджень, математичного моделювання запропоновано алгоритм вибору типу та методики хірургічного лікування.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури з теми, планування та створення дизайну дослідження. Самостійно здійснювався відбір, обстеження та лікування хворих, які перебували в науково-дослідному відділенні онкоортопедії Національного інституту раку. Виконана математична обробка та науковий аналіз отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Впровадження результатів досліджень. Результати дослідження впроваджено в клінічну практику Національного інституту раку, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» та ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», що підтверджено відповідними актами впровадження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені на: EMSOS (Флоренція, 2019; Амстердам, 2018, Будапешт, 2017); Orthopaedic Convention for Eastern Europe (Познань, 2016); XVIII з'їзді ортопедів-травматологів України (Івано-Франківськ, 2019); VIII (Київ, 2017) та IX (Київ, 2018) Міжнародних семінарах студентів та молодих вчених, присвячених Міжнародному дню боротьби з раком; науково-практичних конференціях молодих вчених «Сучасна онкологія: діагностика та лікування» (Київ, 2015) та «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології» (Київ, 2016); науково-практичній конференції «Актуальні питання лікування ортопедичної патології та наслідків травм опорно-рухової системи», присвяченій 90-річчю кафедри травматології та ортопедії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», IV Українському симпозіумі з біомеханіки опорно-рухової системи (Дніпро, 2019); наукових читаннях «Впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я» (Київ, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 наукових робіт: 7 статей у вітчизняних наукових виданнях (1 – входить до наукометричної бази Scopus); 9 – матеріали і тези з'їздів, конгресів та конференцій; опубліковано інформаційний лист, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 163 сторінках машинопису. Робота складається з вступу, матеріалів та методів, розділу експериментальних та розділу власних клінічних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (42 кирилицею та 116 латиницею), додатків; ілюстрована 6 таблицями і 64 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Структура дослідження передбачає експериментальну та клінічну частини:

- експериментальна – комп'ютерне біомеханічне моделювання реконструктивних засобів методом скінчених елементів;
- клінічна – когортне проспективне і ретроспективне дослідження з визначенням факторів прогнозу розвитку ускладнень після реконструктивних втручань та розробка автоматизованої системи відбору пацієнтів.

Серед 54 пацієнтів, як метод первинного хірургічного втручання, у хворих на пухлини кісток таза виконано:

- МЧА – у 26 пацієнтів;
- МЧР I–III типів за Enneking – у 28 пацієнтів.

При дослідженні результатів лікування після МЧР у 20 хворих на злоякісні та місцево агресивні пухлини кісток таза, виявлено велику кількість глибокої інфекції, що спонукало до пошуку прогностичних факторів цього тяжкого ускладнення (рис. 1).

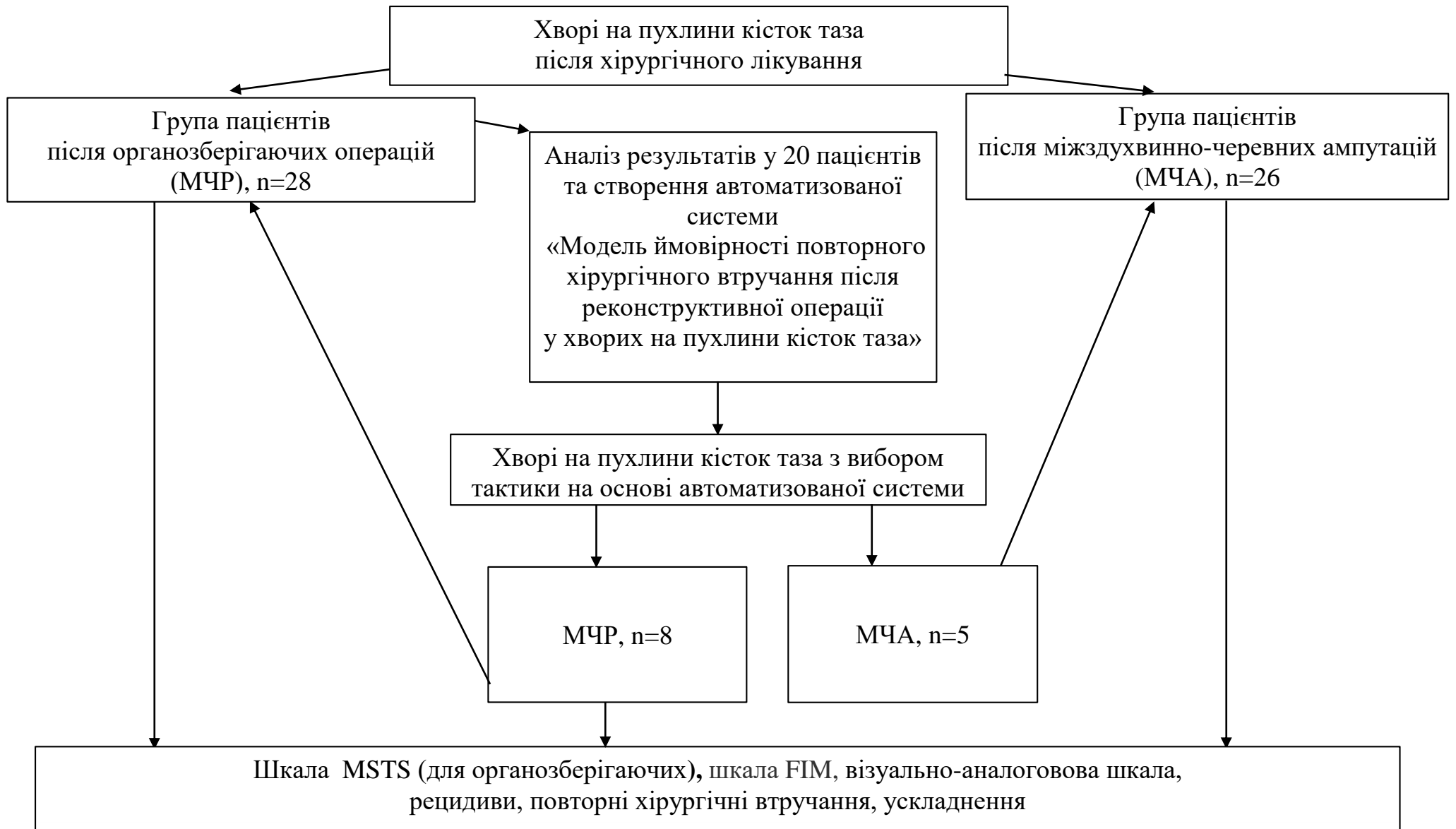


Рис. 1. Дизайн клінічної частини дослідження

Вивчено вік, стать, нозологічну форму, локалізацію, тип хірургічних втручань, ускладнення, якість життя, функціональні результати. На основі даного аналізу в табличному процесорі Microsoft Office Excel створено автоматизовану систему: «Модель ймовірності повторного хірургічного втручання після реконструктивної операції у хворих на пухлини кісток таза». За цією програмою відібрано пацієнтів, які склали основну групу дослідження (8 пацієнтів).

Розподіл пацієнтів, залучених у дослідження, за віком, статтю та нозологічною формою пухлин кісток таза узагальнені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика груп пацієнтів
після МЧА та МЧР**

Показник	Хірургічне втручання			
	МЧА, n=26		МЧР, n=28	
Середній вік (років)	46,03 ± 11,06		43,44 ± 13,21	
Стать	n	%	n	%
– чоловіки	15	57,69	15	53,57
– жінки	11	42,30	13	46,42
Нозологічна форма пухлини:				
– хондросаркома	16	61,53	20	71,40
– мезенхімальна хондросаркома	2	7,69	4	14,28
– злоякісна фіброзна гістіоцитома	3	11,53	2	7,14
– інші	5	19,23	2	7,14

Методики, що покладені в основу побудови автоматизованої системи визначення ризику ускладнень та повторного хірургічного втручання у хворих після реконструкції тазового кільця. Проаналізовано індивідуальні показники (стать, вік, зріст, маса тіла, супутні захворювання – цукровий діабет та варикозна хвороба нижніх кінцівок) у 20 хворих, яким було виконано МЧР, та використано показники для проведення лінійного регресійного аналізу впливу факторів на результати лікування.

Методи біомеханічних комп'ютерних досліджень. На базі лабораторії біомеханіки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» вивчено поведінку системи «ендопротез–кістка» методом скінчених елементів.

Хірургічне лікування. У випадках МЧР при ураженні пухлиною клубової кістки та периацетабулярної зони після видалення пухлини тазової кістки МЧР I–III типу, реконструкція дефекту проводилась щонайменше з чотирма поліаксіальними гвинтами, титановим стрижнем діаметром 5 мм, кістковим цементом та кульшовим ендопротезом – при резекції з видаленням кульшової западини.

МЧА I–III типу проводили за класичною методикою з можливими модифікаціями. Оперативні втручання завжди виконувались як широка резекція відповідно до попереднього планування ліній резекцій на підставі результатів магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії.

Методи обробки результатів дослідження. Для порівняння кількісних показників двох груп було використано критерій Стюдента (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Mann–Whitney (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Криві виживання за Kaplan–Meier з 95 % довірчими інтервалами (cis) розраховували від операції до дати ревізії імплантата або розвитку глибокої інфекції у хворих після реконструктивних втручань.

Для оцінки прогностичних якостей моделі використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-криві). Для оцінки прогностичності тесту розраховували площу під ROC-кривою (AUC). Оптимізацію порогу прийняття рішення розраховували за Youden Index, при якому визначали чутливість, специфічність, прогностичність позитивного результату (+PV) та прогностичність негативного результату (–PV), 95 % вірогідний інтервал (95 % VI) показників. За критичний рівень значимості у всіх випадках прийнято $p=0,05$.

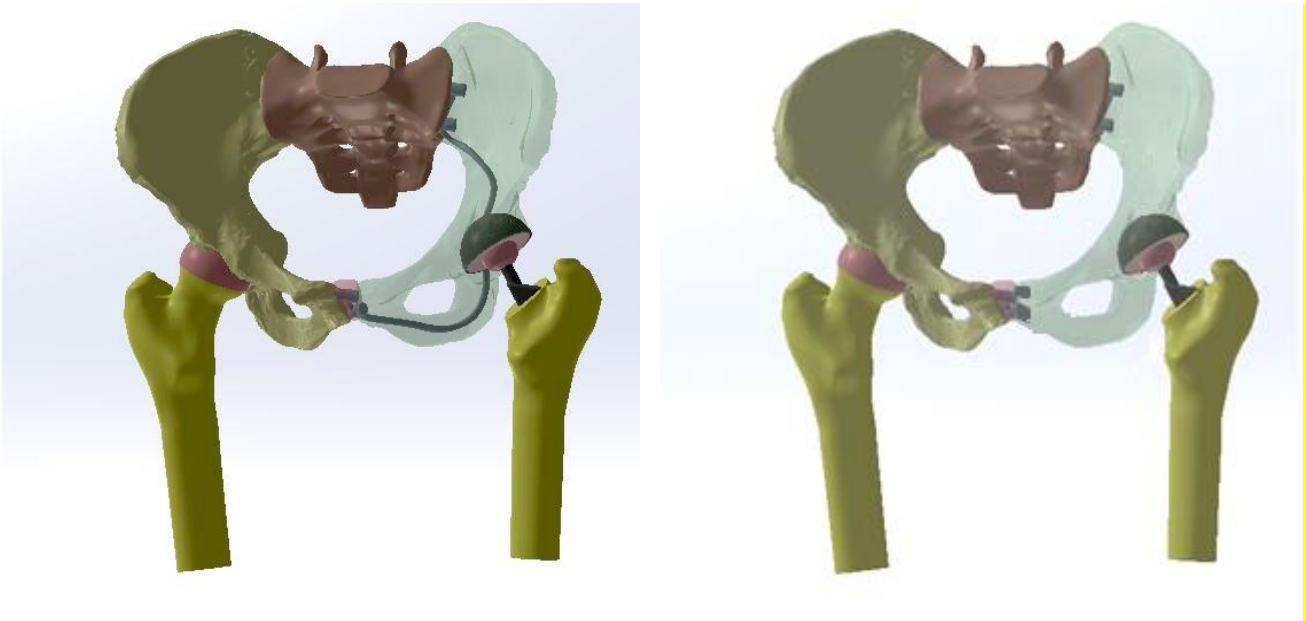
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів біомеханічних досліджень. Максимальні значення напруження на гвинтах в усіх моделях зосереджені під голівкою і не перевищують межі міцності, а мінімальні – в їх дистальних частинах, тому довжина гвинтів не буде істотно впливати на стабільність конструкції.

Максимальні значення напружень на кістковому цементі спостерігались при геміпелвектомії I–III типу з показниками 24,67 МПа та значно нижчі при I типу – 10,46 МПа, II–III – 7,32 МПа, II – 6,59 МПа та не перевищували межу міцності. Зменшення напружень в моделі виникає за рахунок збільшення показників переміщень елементів моделі, які відбуваються переважно по площині лобкового та крижово-клубового зчленувань. Поведінка моделей за даними співвідношень показників напружень/переміщень демонструє достатню стабільність фіксації елементів моделі. Зниження показників напружень та відповідно ризику деструкції в крижовій кістці можна досягти введенням додаткових гвинтів у контралатеральних частинах бокової маси крижової кістки при резекціях I та I–III типів за Enneking.

Для проведення порівняльного аналізу надійності конструкції таза з армуванням та без такого обрано МЧР кістки I–III типу за Enneking, оскільки конструкція з кісткового цементу в даному випадку є наймасивнішою.

Створено імітаційні моделі реконструкції дефекту металополімерною конструкцією з металевих гвинтів, балки для транспедикулярної фіксації та кісткового цементу для I–III типу МЧР, що відрізняються лише відсутністю металевої балки (рис. 2).



А

Б

Рис. 2. Імітаційні моделі реконструкції дефекту металополімерною конструкцією з металевих гвинтів, балки для транспедикулярної фіксації та кісткового цементу для I–III типу МЧР: А – модель з балкою; Б – модель без балки

За результатами досліджень виявлено, що напруження на гвинтах у моделі без балки вищі на 0,27 % ($\sigma_{\max} = 132,6$ МПа та $\sigma_{\max} = 132,3$ МПа) та не перевищують межі міцності. Напруження на металевій балці в основному концентруються в місцях контакту з кріпленням на гвинтах та мінімальні – в середній частині спейсера, тому що поліметилметакрилат приймає на себе значні навантаження. Максимальні значення напружень на кістковому цементі в обох моделях локалізовані в місці контакту з лонним зчленуванням та на 0,4 % вищі в моделі з балкою ($\sigma_{\max} = 24,7$ МПа та $\sigma_{\max} = 24,6$ МПа).

Різниця усіх досліджених параметрів не перевищує 5 %, що надає підстави стверджувати, що поведінка конструкції з армуванням та без такого загалом схожа, тому її використання не є доцільним.

Збільшення навантаження на конструкцію в результаті циклічних навантажень або у пацієнтів з надлишковою масою підвищує ризик виникнення нестабільності конструкції, що доводить необхідність обмеження фізичних навантажень, індивідуалізованого відбору пацієнтів для реконструктивних хірургічних втручань, використання додаткових засобів опори (милиці, палиця тощо) та ретельного подальшого спостереження.

Результати хірургічного лікування хворих на пухлини кісток таза. В роботі проведено порівняльну характеристику якості життя після хірургічного лікування (функціональні результати, кількість ускладнень та пов'язаних з ними повторних втручань) у двох основних групах: пацієнти з МЧА та пацієнти з МЧР.

При дослідженні якості життя за опитувальником FIM в групах після МЧР середній показник склав $(110,85 \pm 13,49)$ балів – від 60 до 126 балів, а після МЧА – $(106,73 \pm 11,97)$ балів – від 88 до 120 балів. Виявлено відсутність статистично достовірної відмінності в результатах порівняння якості життя, що зображено на рисунку 3 ($p = 0,12$ за Mann–Whitney test).

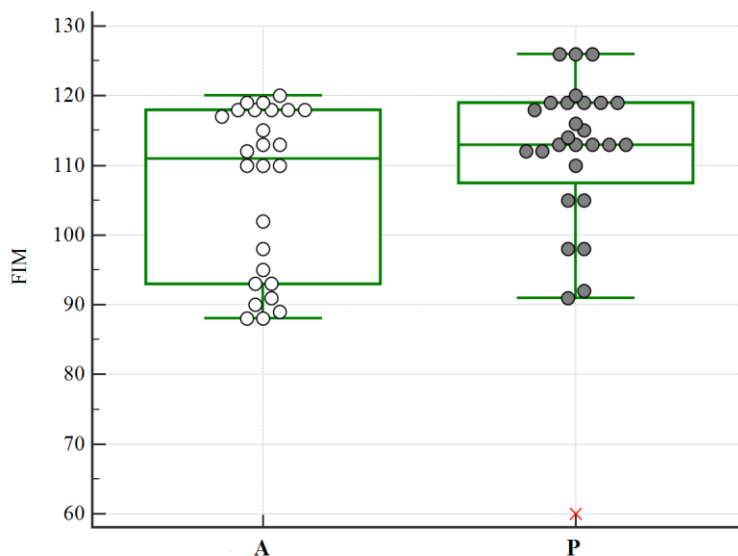


Рис. 3. Діаграма показників якості життя за шкалою FIM в групі МЧА (А) та МЧР (Р)

Серед 28 пацієнтів з МЧР ускладнення у вигляді глибокої інфекції виявлено в 11 випадках (39,28 %), що призвело до повторного хірургічного втручання з видаленням кінцівки у 4 хворих (14,28 %); вивих стегнової ніжки ендопротеза – в 1 (3,57 %) пацієнта (також повторне втручання). Середня тривалість операції склала 4,5 год, середня тривалість перебування в стаціонарі – $(18,3 \pm 6,5)$ діб, середній період спостереження – $(32,0 \pm 6,39)$ міс.

Серед пацієнтів після МЧА ускладнень у вигляді глибокої інфекції не спостерігалось. Повторні хірургічні втручання відбувалися тільки у зв'язку з некрозами клаптя рани у 8 (30,76 %) пацієнтів. Середня тривалість операції склала 4,1 год, середня тривалість перебування в стаціонарі – $(16,8 \pm 5,9)$ діб, середній період спостереження – $(34,4 \pm 6,1)$ міс.

Нестабільність конструкції в групі МЧР виявлено у 2 (7,14 %) пацієнтів при II–III типі, в 1 (3,57 %) – при I типі та в 1 (3,57 %) – при I–III типі внутрішньої резекції та реконструкції тазового кільця. Пошкодження тазових органів (сечоводу/сечового міхура/уретри/піхви) під час хірургічних втручань відмічено у 2 (7,14 %); тромбоз вен нижньої кінцівки – у 3 (10,71 %); інтраопераційна тромбоемболія легенової артерії із зупинкою серцевої діяльності – в 1 (3,57 %) пацієнта.

При дослідженні ускладнень в групі МЧР встановлено, що виживаність імплантатів протягом 12 міс. становить $(60,7 \pm 9,2)$ %, а після 12 міс. спостереження – $(53,6 \pm 9,2)$ %; медіана виживання імплантатів не досягнута (рис. 4).

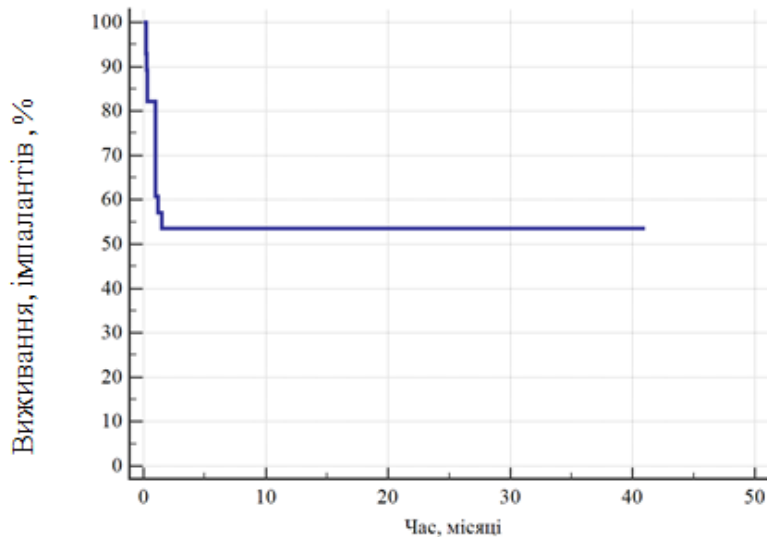


Рис. 4. Крива виживання імплантів у пацієнтів після МЧР

Пошкодження тазових органів (сечоводу/сечового міхура/уретри/піхви) під час МЧА відмічено у 5 (19,23 %) серед усіх пацієнтів. Інтраопераційна тромбоемболія легенової артерії із зупинкою серцевої діяльності виявлена в 1 (3,84 %) пацієнта. При дослідженні функціональних результатів нижньої кінцівки за шкалою MSTS через 12 міс. після операції, у групі МЧР показник становив $(61,06 \pm 15,83)$. З 28 пацієнтів після МЧР 9 (32,14 %) ходили без підтримки, 2 пацієнти пересувались на інвалідному візку, а решта використовували палиці або милиці для пересування.

При дослідженні показників больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою в групі з МЧР середній показник склав $(1,82 \pm 1,56)$ – від 1 до 8 балів, а в групі МЧА – $(1,42 \pm 0,58)$ від 1 до 3 балів. Виявлено відсутність статистично достовірної відмінності в результатах порівняння больових відчуттів ($p = 0,6$ за Mann–Whitney test) (рис. 5).

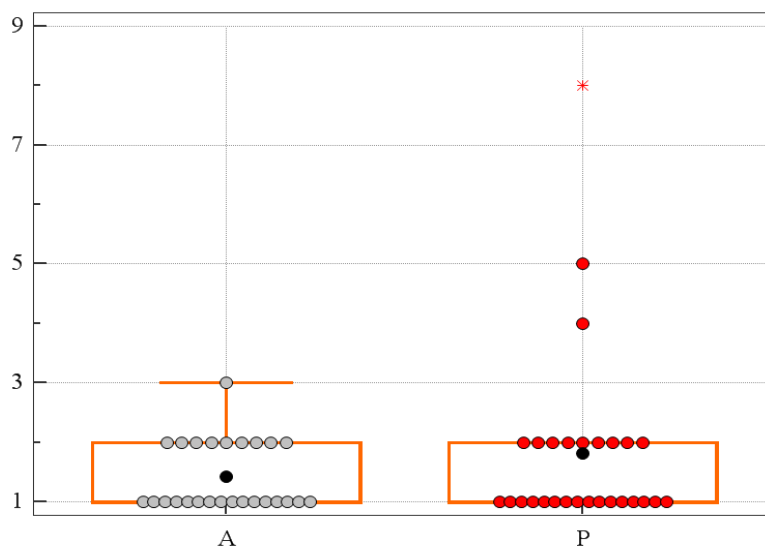


Рис. 5. Діаграма показників больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою у групах МЧА (А) та МЧР (Р)

Дослідження факторів, що впливають на результати реконструктивних хірургічних втручань у хворих на пухлини кісток таза. Проаналізовано індивідуальні показники (стать, вік, зріст, маса тіла, супутні захворювання – цукровий діабет та варикозна хвороба нижніх кінцівок) та наявність повторного хірургічного втручання у зв'язку з глибокою рановою інфекцією у 20 хворих на пухлини тазової кістки після МЧР та реконструкції післяопераційного дефекту тазового кільця, та використано для проведення лінійного регресійного аналізу впливу факторів на результати лікування.

Виявлена кореляційна залежність повторних хірургічних втручань від:

- віку – у чоловіків 0,28 %, у жінок 0,76 %;
- маси тіла – у чоловіків 0,68 %, у жінок 0,77 %;
- зросту – у чоловіків 0,43 %, у жінок 0,02 %.

Супутні захворювання – цукровий діабет та варикозна хвороба нижніх кінцівок – теж слабо корелюють з повторними хірургічними втручаннями, враховуючи малу кількість пацієнтів. Виділення окремих кривих за даними критеріями потребує більшої кількості результатів фактичних спостережень.

На основі даного аналізу в табличному процесорі Microsoft Office Excel була створена автоматизована система «Модель ймовірності повторного хірургічного втручання після реконструктивної операції у хворих на пухлини кісток таза» (рис. 6).

Код хворого	у	x1	x2	x3	x4	x5	x6	Стать	% ймовірності на кожного пацієнта мати повторну операцію з цими віком, вагою і зростом:					
									%x1	%x2	%x3	%x4	%x5	%x6
21	0	27	58	170	0	0	0 жін	0,06412	0,363322	0,551930574				0,97937301

Рис. 6. Вигляд автоматизованої системи «Модель ймовірності повторного хірургічного втручання після реконструктивної операції у хворих на пухлини кісток таза» в табличному процесорі Microsoft Office Excel

Для оцінки прогностичних якостей дискримінантної моделі було використано метод побудови кривих операційних характеристик цього тесту.

Площа під кривою операційних характеристик AUC= 0,92 (95 % ВІ 0,71–0,99), що є свідченням сильного зв'язку факторних ознак з ризиком ймовірності повторної операції. Оптимальний поріг прогнозування ризику ймовірності повторної операції визначався розрахунком Youden Index (Youden, 1950).

При виборі оптимального порога ($Y_{crit} = 3,86$) чутливість пропонованої дискримінантної моделі прогнозування ризику ймовірності повторної операції складає 80 % (95 % ВІ 44–98 %), специфічність – 90 % (95 % ВІ 56–100 %), прогностичність позитивної величини тесту +PV=89 % (95 % ВІ 55–98 %), негативної величини тесту –PV=82 % (95 % ВІ 56–94 %). Це дозволяє рекомендувати запропонований тест для визначення показань до реконструктивного хірургічного втручання у хворих з пухлинами тазової кістки (рис. 7).

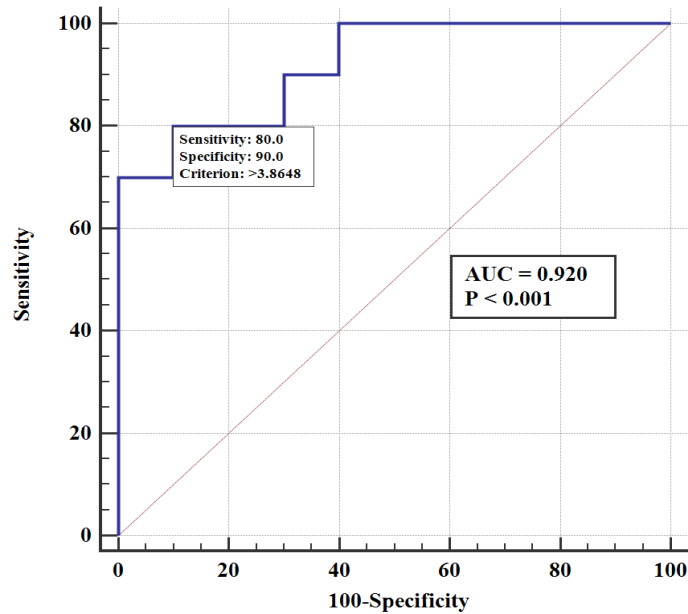


Рис. 7. ROC-крива дискримінантної моделі прогнозування ризику ймовірності повторної операції

Серед пацієнтів з МЧР нами виділено 2 групи: 1 (контрольна) – 20 пацієнтів (без математичного моделювання); 2 (основна) – 8 пацієнтів, яким запропоновано МЧР згідно з рекомендаціями автоматизованої системи (рис. 8).

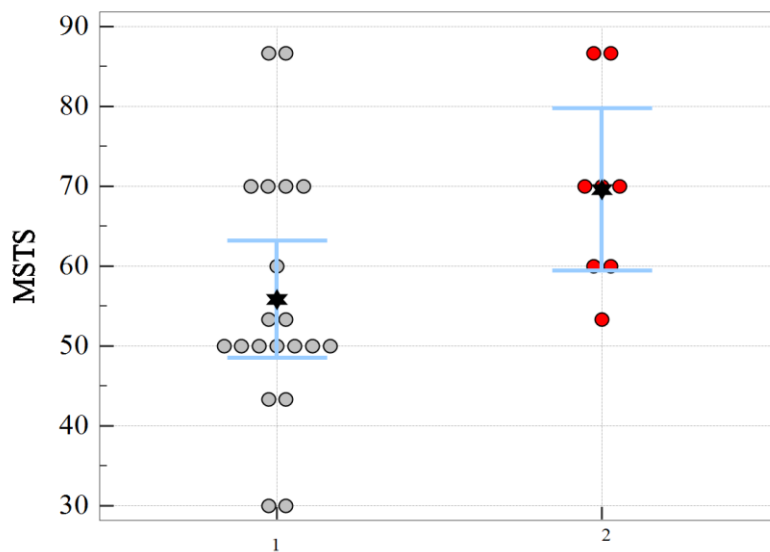


Рис. 8. Діаграма функціональних результатів нижньої кінцівки за шкалою MSTS в контрольній (1) та основній (2) групах після МЧР

У 20 хворих контрольної групи лікування ускладнилось глибокою інфекцією, виконання санації, дренивання та антибактеріальної терапії у 10 (50 %) пацієнтів не забезпечувало довготривалого ефекту. Таким пацієнтам наступним кроком було запропоновано видалення імплантата та ампутацію кінцівки. Згоду на операцію надали 4 хворих, у яких після хірургічного лікування досягнуто повної санації операційного ложа та локального контролю.

Тому загальна кількість ампутацій після ускладнень реконструктивних операцій склала 20 %. У 6 хворих, які відмовились від хірургічного втручання, що призводить до каліцтва, зберігались явища хронічної інфекції у вигляді нориць в ділянці хірургічного втручання. В 1 пацієнта діагностовано септичний стан, що навіть після видалення імплантатів та ампутації призвів до летального наслідку.

У основній групі серед 8 пацієнтів, яким МЧР виконано згідно з результатами математичного моделювання, повторне хірургічне втручання було в 1 пацієнта (12,8 %) з приводу некрозу та нагноєння сідничного клаптя рани. Санація, антибактеріальна терапія та реабілітаційні заходи були успішними, ампутацію не проведено.

При дослідженні функціональних результатів нижньої кінцівки за шкалою MSTS виявлено вищі результати у пацієнтів, яким МЧР проведено за рекомендаціями математичного моделювання в автоматизованій системі «Модель ймовірності повторного хірургічного втручання після реконструктивної операції у хворих на пухлини кісток таза».

Відбір пацієнтів для МЧР дозволив досягти статистично достовірної різниці в покращенні середнього результату функціональної оцінки нижньої кінцівки за шкалою MSTS на 13 % у пацієнтів, яким МЧР проведено за рекомендаціями математичного моделювання – $(69,6 \pm 12,1)$ проти $(55,8 \pm 15,6)$ у групі без застосування методики ($p = 0,03$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуального для сучасної медицини, зокрема онкології та ортопедії, завдання – підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами кісток таза шляхом визначення оптимальних показань до органозберігаючого лікування чи ампутації та використання удосконаленого методу реконструкції тазового кільця.

1. Доведено та експериментально обґрунтовано, що реконструкція тазового кільця металополімерною конструкцією є надійним методом з показником асептичної нестабільності 14,23 %.

2. Визначено, що різниця досліджених параметрів в моделі міжчеревно-здухвинних резекцій I–III типу за Enneking з армуванням (з балкою) та без такого не перевищує 5 %, а тому її використання не є доцільним.

3. Встановлено помітну кореляційну залежність повторних хірургічних втручань та маси тіла у чоловіків (0,68 %); маси тіла (0,77 %) та віку (0,76 %) у жінок; слабкий зв'язок з віком (0,28 %) та зростом (0,43 %) у чоловіків, а також зі зростом (0,02 %) у жінок, на основі чого створена автоматизована система «Модель ймовірності повторного хірургічного втручання після реконструктивної операції у хворих на пухлини кісток таза».

4. Впровадження автоматизованої системи «Модель ймовірності повторного хірургічного втручання після реконструктивної операції у хворих на пухлини кісток таза» для визначення типу хірургічного втручання надало можливість уникнути ампутацій після ускладнень реконструктивних втручань проти 20 % таких втручань у групі без застосування методики.

5. Встановлено, що відбір пацієнтів для реконструктивного хірургічного втручання дозволив досягти статистично достовірної різниці в покращенні середнього результату функціональної оцінки нижньої кінцівки за MSTS на 13 % у пацієнтів, яким міжздухвинно-черевну резекцію проведено за рекомендаціями математичного моделювання, – $(69,6 \pm 12,1)$ проти $(55,8 \pm 15,6)$ – у групі без застосування методики ($p = 0,03$).

6. Доведено, що показники якості життя за опитувальником FIM в групах після міжздухвинно-черевної резекції з використанням металополімерної конструкції $(110,24 \pm 14,23)$ та міжздухвинно-черевної ампутації $(106,73 \pm 11,97)$ істотно не відрізняються ($p = 0,17$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виявленні пухлини тазової кістки та плануванні МЧР необхідно визначити ризик повторних хірургічних втручань в автоматизованій системі «Модель ймовірності повторного хірургічного втручання після реконструктивної операції у хворих на пухлини кісток таза» та обрати оптимальний тип хірургічного втручання – ампутацію чи органозберігаюче лікування.

2. Виконання реконструкції тазової кістки металополімерним ендопротезом можливе без використання металевої балки, а з використанням серкляжного дроту – для профілактики відшарування поліметилметакрилату від гвинтів.

3. У пацієнтів групи високого ризику, які відмовились від ампутацій, та виконано реконструктивні операції, проводити більш ретельне подальше спостереження.

4. Інформувати пацієнтів, яким планується ампутація, що показники якості життя після органозберігаючих операцій та ампутацій суттєво не відрізняються, окрім психоемоційного сприйняття втрати кінцівки.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Проблемні питання органозбережної хірургії при пухлинах кісток таза / В.Ю. Костюк, А.Г. Дедков, І.Б. Волков, С.І. Бойчук, П.А. Ковальчук, В.В. Остафійчук // *Клин. онкологія*. – 2016. – № 3 (23). – С. 31–35. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

2. Математичне моделювання як метод визначення показань до органозберігаючого лікування у хворих із пухлинами тазової кістки / В.Ю. Костюк, А.Г. Дєдков, М.М. Жолонко, С.І. Бойчук, В.В. Остафійчук, Б.В. Максименко, С.А. Дєдков // Клин. онкология. – 2017. – № 2 (26). – С. 9–11. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, оформлення статті.)*

3. Біомеханічне комп'ютерне моделювання поведінки системи «кістка – фіксатор – ендопротез» при різних видах внутрішньої геміпельвектомії / І.А. Лазарев, В.Ю. Костюк, А.Г. Дєдков, М.В. Скибан // Травма. – 2018. – Т. 19, № 6. – С. 28–36. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

4. Дєдков А.Г. Реконструкція тазового кільця металополімерним ендопротезом після радикальної внутрішньої резекції таза / А.Г. Дєдков, В.Ю. Костюк // Клін. хірургія. – 2019. – Т. 86, № 5. – С. 54–58. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

5. Результати реконструкції тазового кільця після геміпельвектомії І типу за Еппекінг у хворих пухлинами клубової кістки. Експериментально-клінічне дослідження / В.Ю. Костюк, І.А. Лазарев, А.Г. Дєдков, С.І. Бойчук, Б.В. Максименко // Літопис травматології та ортопедії. – 2018. – № 3–4 (39–40). – С. 61–64. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

6. Результати хірургічного лікування у хворих з пухлинами тазової кістки за використання передопераційного 3D-моделювання / В.Ю. Костюк, А.Г. Дєдков, І.А. Лазарев, Б. В. Максименко, С.І. Бойчук // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. праць. – 2019. – Вип. 24. – С. 552–560. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, обробка даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

7. Comparative analysis of behavior of the «bone – fixator – endoprosthesis» system for I–III type internal hemipelvectomy reconstruction with and without the use of a metal bar / V.Yu. Kostiuk, I.A. Lazarev, A.G. Diedkov, M.V. Skiban // Ортопед., травматол. и протезирование. – 2019. – № 1 (614). – С. 78–84. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

8. Пат. 131871, МПК А 61 F 2/42 (2006. 01). Спосіб визначення показань до органозберігаючого лікування чи ампутації у хворих на пухлини тазової кістки / Дєдков А.Г., Костюк В.Ю., Жолонко М.М., Бойчук С.І., Максименко Б.В., Кукушкіна М.М., Волков І.Б., Остафійчук В.В. ; Національний інститут раку. – № u 2018 05322 ; заявл. 15.05.18 ; опубл. 11.02.2019. – Бюл. 3. *(Особистий внесок: узагальнення результатів обстеження і лікування хворих, оформлення патента.)*

9. Пат. 140733, МПК А 61 В 17/00. Спосіб реконструкції дефекту тазової кістки металополімерною конструкцією після видалення пухлини / Дедков А.Г., Костюк В.Ю. ; Національний інститут раку. – № u 2019 08571 ; заявл. 18.07.2019 ; опубл. 10.03.2020. – Бюл. 5. (*Особистий внесок: розробка способу реконструкції дефекту тазової кістки, оформлення патента.*)

10. Метод визначення показань до органозберігаючого лікування чи ампутації у хворих на пухлини тазової кістки : інформ. лист / А.Г. Дедков, В.Ю. Костюк, С.І. Бойчук, І.Б. Волков, В.В. Остафійчук, Б.В. Максименко, М.М. Кукушкіна. – Київ, 2018. – 4 с.

11. Хирургические методики лечения пациентов с опухолями костей таза / П.А. Ковальчук, С.И. Бойчук, В.Ю. Костюк, В.В. Остафійчук // Сучасна онкологія: діагностика та лікування : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених) 17 квітня 2015 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2015. – № 2 (18). – С. 70.

12. The limb salvage surgery of pelvic bone tumors / A. Diedkov, V. Kostyuk, S. Boychuk, P. Kovalchuk, V. Ostafiychuk, B. Maksimenko // Orthopaedic Convention for Eastern Europe, 3–5 November 2016, Poznan. – Issue Rehabil. Orthop. Neurophysiol. Sport Promot. – 2016. – Supl. 3. – P. 24.

13. Порівняльний аналіз результатів лікування у хворих на хондросаркому тазової кістки залежно від типу хірургічного втручання / В.Ю. Костюк, П.А. Ковальчук, С.І. Бойчук, В.В. Остафійчук, А.Г. Дедков // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2016. – № 2 (22). – С. 64.

14. Результати ендопротезування у хворих зі злоякісними пухлинами кісток / Б.В. Максименко, А.Г. Дедков, І.Б. Волков, С.І. Бойчук, В.Ю. Костюк, В.В. Остафійчук, С.А. Дедков // VIII Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Міжнародному дню боротьби з раком. 3–4 лютого 2017, м. Київ. – Клин. онкологія. – 2016. – № 4 (24). – С. 90.

15. Можливості органозбережної хірургії при пухлинах кісток таза / А.Г. Дедков, В.Ю. Костюк, В.В. Остафійчук, С.І. Бойчук, Б.В. Максименко, С.А. Дедков // Там само. – С. 90–91.

16. Result of denosumab application in preoperative regimen in treatment of giant cell tumor / A. Diedkov, B. Maksymenko, S. Boychuk, M. Kukushkina, V. Kostyuk, S. Diedkov // EMSOS 2017 – 30th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society : astr. 26–28 April 2017, Budapest. – Budapest, 2017. – P. 7.

17. Biomechanical computer modeling of behavior structure «bone-fixator-endoprosthesis» after different types of internal hemipelvectomy / A. Diedkov, I. Lazarev, V. Kostyuk, M. Skiban // EMSOS 2018 – 31th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society : astr. 9–11 May 2018, Amsterdam. – Amsterdam, 2018. – P. 224–225.

18. Reconstruction of the pelvic ring by the metal-polymer composition after internal hemipelvectomy / A. Diedkov, V. Kostiuk, I. Lazarev, S. Boychuk, B. Maksimenko // EMSOS 2019 – 32th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society : astr. 15–17 May 2019, Florence. – Florence, 2019. – P. 300.

19. Дедков А.Г. Реконструкція дефектів тазового кільця металополімерною композицією після радикальних пухлинних резекцій / А.Г. Дедков, В.Ю. Костюк // XVIII з'їзд ортопедів-травматологів України : зб. наук. праць, м. Івано-Франківськ, 9–11 жовтня 2019 р. – Івано-Франківськ, 2019. – С. 325.

АНОТАЦІЯ

Костюк В.Ю. Вибір оптимальної тактики хірургічного лікування хворих на злоякісні пухлини кісток таза. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Національний інститут раку МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – підвищенню ефективності лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами кісток таза шляхом визначення оптимальних показань до хірургічного лікування.

Робота базується: по-перше, на експериментальному дослідженні біомеханічних властивостей металополімерної конструкції для відновлення дефекту тазового кільця; по-друге, на клінічному спостереженні 54 пацієнтів: група (n = 28) – органозберігаючі хірургічні втручання (міжздухвинно-черевна резекція тазового кільця I–III типу за Enneking); група (n = 26) – міжздухвинно-черевна ампутація.

Проведено дослідження якості життя між групами. Запропоновано методику відбору пацієнтів для виконання реконструктивних втручань з метою зниження кількості тяжких ускладнень. Відбір пацієнтів для реконструктивного хірургічного втручання дозволив досягти статистично достовірної різниці в покращенні середнього результату функціональної оцінки нижньої кінцівки за MSTS на 13 % у пацієнтів, яким міжчеревно-здухвинна резекція проведена за рекомендаціями математичного моделювання, – ($69,6 \pm 12,1$) проти ($55,8 \pm 15,6$) – у групі без застосування методики ($p = 0,03$).

Показники якості життя за опитувальником FIM в групах після органозберігаючих операцій з використанням металополімерної конструкції ($110,24 \pm 14,23$) та ампутацій ($106,73 \pm 11,97$) істотно не відрізняються ($p = 0,17$).

Ключові слова: геміпелвектомія, якість життя, ускладнення, біомеханічні дослідження.

АННОТАЦИЯ

Костюк В.Ю. Выбор оптимальной тактики хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями костей таза. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 «Онкология». – Национальный институт рака МЗ Украины, Киев, 2020.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной онкологии – повышению эффективности лечения пациентов со злокачественными опухолями костей таза путем определения оптимальных показаний к хирургическому лечению.

Работа базируется: во-первых, на экспериментальном исследовании биомеханических свойств металлополимерной конструкции для восстановления дефекта тазового кольца; во-вторых, на клиническом наблюдении 54 пациентов: группа (n = 28) – органосохраняющие хирургические вмешательства (межподвздошно-брюшная резекция I–III типа по Enneking); группа (n = 26) – межподвздошно-брюшная ампутация.

Проведено исследование качества жизни между группами. Предложена методика отбора пациентов для выполнения реконструктивных вмешательств с целью снижения количества тяжелых осложнений.

Отбор пациентов для реконструктивного хирургического вмешательства позволил достичь статистически достоверной разницы в улучшении среднего результата функциональной оценки нижней конечности по MSTS на 13 % у пациентов, которым межподвздошно-брюшная резекция выполнена с учетом рекомендаций математического моделирования, – $(69,6 \pm 12,1)$ против $(55,8 \pm 15,6)$ в группе без применения методики ($p = 0,03$).

Показатели качества жизни по опроснику FIM в группах после межподвздошно-брюшных резекций с использованием металлополимерной конструкции $(110,24 \pm 14,23)$ и ампутаций $(106,73 \pm 11,97)$ существенно не отличаются ($p = 0,17$).

Ключевые слова: гемипелвэктомия, качество жизни, осложнения, биомеханические исследования.

ANNOTATION

Kostyuk V.Y. Choice of optimal tactics for surgical treatment of patients with pelvic bone tumors. – Qualification scientific work, as manuscript.

Thesis for the degree of scientific degree of candidate of medical science (philosophy doctor) by the speciality 14.01.07 «Oncology». – National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the actual problem of modern oncology – to increase the effectiveness of treatment of patients with malignant tumors of the pelvic bones by determining the optimal indications for limb salvage treatment or amputation and using the advanced method of reconstruction of the pelvic ring.

Among 54 patients, primary amputation held in 26 patients and limb salvage surgery (type I–III pelvic resection by Enneking) performed in 28 patients. To determine the clinical factors affecting the results of treatment in patients after limb salvage interventions in pelvic bones tumors, the results of the treatment of 20 patients with malignant and locally aggressive tumors of the pelvic bones that underwent limb salvage treatment type I–III pelvic resection by Enneking at the National Cancer Institute in 2000 by 2016 were analysed.

Age, gender, nosological form, localization, type of surgery, complications, quality of the life, functional results were studied. Based on this analysis, an automated system was created in the Microsoft Office Excel spreadsheet processor: «The model of probability of recurrent surgery after reconstructive surgery in patients with pelvic bone tumors». This program selected 8 patients for limb salvage surgery.

It is experimentally substantiated that reconstruction of the pelvic ring with a metal-polymer structure is a reliable method with an aseptic instability index of 14,23 %. It is determined that the difference of the investigated parameters in the model of internal hemipelvectomy type I–III type by Enneking with reinforcement (with beam) and without does not exceed 5 %, so its use is not advisable. A significant correlation between recurrent surgery and body weight in male was found (0,68 %); body weight (0,77 %) and age (0,76 %) in female; weak association with age (0,28 %) and height (0,43 %) in male, as well as with growth (0,02 %) in female.

The introduction of an automated system «Model of the probability of resurgery after reconstructive surgery in patients with pelvic bone tumors» to determine the type of surgery made it possible to avoid amputations after complications of reconstructive surgery against 20% of such interventions in the group without using the method.

It was found that the selection of patients for reconstructive surgery allowed to achieve a statistically significant difference in improving the mean result of MSTS by 13% in patients treated with limb salvage surgery according to the recommendations of mathematical modeling – ($69,6 \pm 12,1$) against ($55,8 \pm 15,6$) – in the group without the use of the method ($p = 0,03$).

It is proved that the indicators of quality of life according to the FIM questionnaire in the groups after limb salvage surgery using a metal-polymer structure ($110,24 \pm 14,23$) and amputation ($106,73 \pm 11,97$) do not differ significantly ($p = 0,17$).

Quality of life indicators according to the FIM questionnaire in the groups after limb salvage operations using metal-polymer structure ($110,24 \pm 14,23$) and amputations ($106,73 \pm 11,97$) were not significantly different ($p = 0,17$).

Scientific novelty. Factors influencing the results of limb salvage surgical treatment of patients with pelvic bone tumors systematized and their significance is substantiated were studied for the first time.

Based on mathematical modeling, an algorithm for choosing the optimal tactics for surgical treatment of patients with pelvic bone tumors was developed. On the basis of experimental biomechanical studies of the behavior of the «endoprosthesis–bone» system, it is scientifically substantiated the feasibility and perspective of using a metal-polymer structure for reconstructive interventions for different types of internal hemipelvectomy by Enneking.

Key words: hemipelvectomy, quality of life, complications, biomechanical studies.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

MSTS	–	Musculo Skeletal Tumor Staging System
+PV	–	прогностичність позитивного результату
–PV	–	прогностичність негативного результату
VI	–	вірогідний інтервал
MPa	–	мегапаскаль
МЧА	–	міжздухвинно-черевна ампутація
МЧР	–	міжздухвинно-черевна резекція